

氏名・(本籍)	小山 なつ (岡山県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 (論) 第131号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成5年12月17日
学位論文題目	Ascending inhibition of nociceptive neurons in the nucleus ventralis posterolateralis following conditioning stimulation of the nucleus raphe magnus (大縫線核の条件刺激による後外側腹側核侵害受容ニューロンの上行性抑制)
審査委員	主査 教授 北里 宏 副査 教授 前田 敏博 副査 教授 横田 敏勝

論文内容要旨

[目的]

中枢神経系には、痛みを伝える系だけではなく、痛みを抑制する系も内在している。中脳中心灰白質 (PAG) とそれに隣接する背側縫線核 (NRD) を電気刺激すると鎮痛が得られることが知られている。PAG/NRDから出た線維は延髄の大縫線核 (NRM) で中継され、脊髄を下行し、脊髄後角における侵害受容情報の伝達を抑制する。これが下行性疼痛抑制系である。最近PAG/NRD刺激による抑制には下行性抑制機序に加え、視床における抑制機序もあることが報告されている。本研究では、NRM刺激による抑制にも視床へ上行する抑制が関与するか否かを検討した。

[方法]

実験にはウレタンクロラローズで麻酔した成猫を使用した。左大内臓神経 (SPL) に試験刺激のための白金双極電極を装着した。右第3~4頸髄前側索 (VLF) にも試験刺激のための同芯針電極を刺入した。NRMには条件刺激のための同芯針電極あるいはグルタミン酸ナトリウム塩注入のためのハミルトンシリンジを刺入した。右視床後外側腹側核 (VPL) 被殻部に硝子毛細管微小電極を刺入して、侵害受容ニューロン活動を記録した。記録部位には色素を注入して、実験終了後組織学的に同定した。脳幹の刺激部位はベルリンブルー反応で確認した。

[結果]

視床VPLに体性感覚を大脳皮質の体性感覚野へ伝える中継ニューロンがあり、VPL後部被殻領域に皮膚と内臓の両方の痛みを中継する侵害受容ニューロンが局在する。右側の視床VPLからSPLの電気刺激と皮膚末梢受容野の侵害性機械刺激に反応する侵害受容ニューロンを66個見出した。そのうち44個が特異的侵害受容 (NS) ニューロンで、22個が広作動域 (WDR) ニューロンであった。これらVPLの侵害受容ニューロンの反応に及ぼすNRM条件刺激の影響を①電気刺激、②グルタミン酸ナトリウム塩微量注入の2つの方法で検討した。

VPL侵害受容ニューロンのSPL試験刺激 (単発または400 Hzの2発の刺激、パルス幅: 0.1 msec、刺

激強度：反応の閾値の1.5倍）に対する反応がNRMの条件電気刺激（400 Hzの5発刺激、パルス幅：0.1 msec、刺激強度：200～600 μA ）により抑制された。この抑制は条件刺激と試験刺激の間隔が20 msecの時最大であった。VLFの試験刺激（単発刺激、パルス幅：0.1 msec、刺激強度：反応の閾値の1.5倍）に対する反応もNRM条件電気刺激により抑制されたが、抑制の程度は、SPL試験刺激に対する抑制の程度よりは弱かった。第3～4頸髄後側索（DLF）を両側性に切断した後も抑制の程度は減弱したが、SPL刺激に対する反応の抑制は保持された。抑制効果を示す条件刺激部位を系統的に調べ、正中線上にあるNRMを刺激したとき最も有効であることが確認された。

次にNRMに0.5 Mグルタミン酸ナトリウム塩を25 μl 注入して、SPL、VLF刺激に対する反応の変化を経時的に調べた。グルタミン酸ナトリウム塩注入直後SPL刺激に対する反応は強く抑制され、その抑制は次第に回復した。しかし、VLF刺激に対する反応はほとんど変化しなかった。

[考 察]

SPLに含まれる交感神経性内臓求心性線維は内臓痛を伝えるものであり、その情報を上位中枢へと伝える脊髄視床路はVLFを通過する。今回の実験では、第一にVPLのNSニューロンとWDRニューロンにおいて、SPL刺激に対する反応だけではなく、VLF刺激に対する反応もNRM電気刺激により抑制されることが証明された。SPL刺激に対する反応の抑制はNRMからの疼痛抑制系の下行路であるDLFを両側性に切断した後も残っていた。この結果はNRM刺激による抑制に脊髄レベルでの下行性抑制機構に加えて、視床VPL被殻領域に作用する上行性抑制機構も寄与することを示している。

次にNRMにグルタミン酸を注入すると、SPL刺激に対する反応は抑制されたが、VLF刺激に対する反応は抑制されなかった。脳の電気刺激は神経細胞の細胞体だけでなく、通過線維も興奮させるが、グルタミン酸は細胞体と樹状突起のみを特異的に興奮させる。このことよりNRM刺激による上行性抑制は上位脳幹からの下行性線維が逆方向性に刺激されたために生じると示唆された。

[結 論]

視床VPL侵害受容ニューロンの末梢神経刺激と脊髄視床路刺激に対する反応がNRM条件刺激によって抑制されることが見出された。この抑制は脊髄レベルと視床レベルの両方における抑制の総和であることが示された。視床レベルにおける抑制は中脳を出て延髄に向かう下行性疼痛抑制系線維の逆方向性興奮による軸索反射機構によることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、痛覚情報を大脳皮質体性感覚野へ中継する視床後外側腹側核侵害受容ニューロンの活動に対する延髄大縫線核刺激による上行性抑制機序について検討した研究の報告である。

ウレタン・クロラローズで麻酔したネコを用いて、皮膚末梢受容野の侵害性機械刺激及び大内臓神経の電気刺激に反応する侵害受容ニューロンを視床後外側腹側核後部被殻領域に於いて検出した。視床後外側腹側核の侵害受容ニューロンの大内臓神経電気刺激に対する反応は延髄大縫線核の条件電気刺激により抑制された。脊髄2次ニューロンからの上行性線維を含む頸髄前側索の刺激に対する反応も大縫線核の条件電気刺激によって抑制された。又両側の脊髄後側索を切断して下行性疼痛抑制系を遮断した後も視床後外側腹側核侵害受容ニューロンの反応は大縫線核条件刺激により抑制された。しかし大縫線核にグルタミン酸を注入することによってこの細胞体を選択的に刺激すると、視床後外側

腹側核侵害受容ニューロンの大内臓神経刺激に対する反応は抑制されたが、前側索刺激に対する反応は変化しなかった。

以上の実験結果に於いて、視床後外側腹側核侵害受容ニューロンの反応は延髄大縫線核電気刺激によって下行性にも、また上行性にも抑制されることが見出された。上行性抑制は中脳中心灰白質あるいは背側縫線核から大縫線核へ下行する線維が電気刺激によって大縫線核のニューロンと共に刺激され、信号がこれらの線維を逆方向に伝わり、軸索反射性に視床に到り、視床の侵害受容ニューロンを抑制することにより起こるものであることが示唆された。

本論文は延髄大縫線核刺激による鎮痛の機構を明らかにするとともに、脊髄後角とは別に視床に作用する上行性抑制系が存在することを再確認したものであり、医学博士の学位を授与するに値するものと判断された。